

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 10 DEC 2004

WIPO PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts A02 131 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/03042	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12.09.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 16.09.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12M1/42		
Anmelder AMAXA GMBH, et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.12.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Steinheimer-Breitkre. Tel. +49 89 2399-7115 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-8, 10-16, 19-25 in der ursprünglich eingereichten Fassung
9, 17, 18 eingegangen am 17.09.2004 mit Schreiben vom 15.09.2004

Ansprüche, Nr.

1-34 eingegangen am 17.09.2004 mit Schreiben vom 15.09.2004

Zeichnungen, Blätter

1/5-5/5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/03042

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-34

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 4,26

Nein: Ansprüche 1-3,5-25,27-34

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-34

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Prüfungsberichtes

Die mit Schreiben vom 15.09.2004 eingereichten Änderungen scheinen Sachverhalte einzubringen, die im Widerspruch zu Artikel 34(2)(b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderungen:

Anspruch 1: "in räumlicher Nähe zur Elektrode" wurde geändert zu "an der Elektrode"

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 0122, Nr. 70 (C-515), 27. Juli 1988 (1988-07-27) & JP 63 049070 A (SHIMADZU CORP), 1. März 1988 (1988-03-01)
- D2: US-A-4 441 972 (POHL HERBERT A) 10. April 1984 (1984-04-10)
- D3: US-A-4 849 089 (MARSHALL III JOHN) 18. Juli 1989 (1989-07-18)
- D4: EP-A-0 128 566 (KERNFORSCHUNGSANLAGE JUELICH) 19. Dezember 1984 (1984-12-19)
- D5: US 2002/164776 A1 (BEICHMANN BORIS V ET AL) 7. November 2002 (2002-11-07)

1 Neuheit:

Die vorliegende Anmeldung beschreibt eine Vorrichtung bzw. ein Verfahren zur Behandlung von biologischem Material, enthaltend eine Kammer (die verschließbar ist) und ein Behältnis, die über eine Zuleitung und eine Trenneinheit miteinander verbindbar sind, entsprechend der Ansprüche 1 und 22.

Dokument D1 offenbart eine Vorrichtung zur Behandlung von biologischem Material, wobei mittels einer Spritze Material in die Kammer gespritzt werden kann (Fig). Während die Spitze (Kanüle) der Spritze als Zuleitung angesehen werden kann (die auch eine Öffnung hat), fehlt jedoch die **Trenneinheit** zwischen Innenraum der Kammer und Behältnis (Innenraum der Spritze), die in der

vorliegenden Erfindung vorliegt (D1: Abb). Die Kammer erscheint auch nicht verschließbar. Ansprüche 1-34 sind daher neu gegenüber D1.

Auch die Vorrichtung in D2 enthält keine solche Trenneinheit (Fig. 2). Die Ansprüche 1-34 sind daher neu gegenüber D2.

In D3 wurde ein "passageway" als Zugang zur Kammer eingebaut (Fig. 3 und 4). Es existiert wiederum keine Trenneinheit, und diese Kammer (bzw. der Wandbereich, der den Zugang enthält) scheint nicht verschließbar zu sein. Die Ansprüche 1-34 sind daher neu gegenüber D3.

D4 beschreibt eine Kammer, die, wenn sie wie vorgesehen mit einer Spritze durch eine Folie, die als Wand dient, befüllt wird, auch eine Zuleitung (die Kanüle) mit Öffnung hat (Lumen der Kanüle). Wenn die Folie jedoch durchstochen wurde, liegt keine Trenneinheit mehr zwischen Behälter und Kammer vor. Die Ansprüche 1-34 sind daher neu gegenüber D4.

Zusammenfassung: Der Gegenstand der Ansprüche 1-34 ist neu im Sinne von Art. 33(2) PCT.

2 Erfinderische Tätigkeit:

2.1 Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT):

Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen. Wie oben dargestellt, kann die Spitze (Kanüle) der Spritze in D1 als Zuleitung angesehen werden, es fehlt jedoch die **Trenneinheit** zwischen Innenraum der Kammer und Behälter (Innenraum der Spritze). Die Kammer erscheint somit auch nicht verschließbar.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von der bekannten Vorrichtung aus D1 indem eine Trenneinheit eingebaut wurde. Diese erlaubt ein Abschließen der Kammer vor dem Behälter, wobei die Trennung durch mechanische Manipulation von außen aufhebbar ist.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß eine Vorrichtung zu entwickeln war, die abschliessbar ist, in die aber

dennoch Material eingebracht werden kann.

Diese Maßnahme bewirkt, das die Lösung zunächst in dem Behältnis zurückgehalten wird und dann selektiv in den Innenraum der Kammer gespült werden kann.

Die Lösung der Aufgabe besteht daraus, das eine Trenneinheit angebracht wurde, die im Anspruch nicht näher definiert ist.

D4 beschreibt eine Vorrichtung, bei der die Kammer eine Wand besitzt, die mit einer Kanüle durchstochen werden kann, wodurch Material in die Kammer eingebracht werden kann. Das Stück Wand, durch das die Kanüle gestochen wird, fungiert als Trenneinheit zwischen Kammer und Behälter (= Spritze). Dieser Aufbau löst ebenfalls die obige Aufgabe, nur das hier die Trenneinheit nicht mehr "abgeschlossen" werden kann, sowie das Behältnis (Spritze) an die Kammer angeschlossen ist.

Angesichts obiger Ausführungen könnte der Fachmann eine durchstechbare Wand/Folie an der Vorrichtung von D1 anbringen (bevor die Spritze an der Kammer angebracht wird, um eine abgeschlossene Kammer herzustellen), und somit alle in Anspruch 1 aufgeführten Merkmale miteinander kombinieren. Nach Anschließen des Behälters (= Spritze) wäre dann zwar keine (funktionsfähige) Trenneinheit mehr vorhanden, **aber dies wäre auch nicht der Fall, wenn eine durch Druck zerstörbare Membran als Trenneinheit verwendet würde, wie in einem Ausführungsbeispiel bzw. im abhängigen Anspruch 4 angegeben.**

Es wird auch festgestellt, das Kammer und Behälter im Anspruch miteinander nur verbindbar oder verbunden sind, wobei das Merkmal "verbunden" optional und somit nicht limitierend ist. Dieses Merkmal kann daher nicht dafür verwendet werden, die erfinderische Tätigkeit für den Anspruch herzustellen.

Es scheint, das der Anspruch (und die zu erwartenden Effekte) an sich nicht klar sind und das die technische Lösung des Problems nicht eindeutig im Anspruch definiert ist (der Ausdruck "mechanische Manipulation von aussen" ist auch unklar, er könnte auch das Verwenden einer Spritze beinhalten, siehe unten). Auch aus diesen Gründen kann kein überraschender Effekt erwartet und keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden.

Die gleiche Begründung gilt entsprechend für den unabhängigen Anspruch 22. Es kann daher keine erfinderische Tätigkeit für Anspruch 22 anerkannt werden (Art. 33(3) PCT).

- 2.2 Die in den abhängigen Ansprüchen 4 und 26 enthaltene Merkmalskombination ist aus dem vorliegenden Stand der Technik weder bekannt, noch wird sie durch ihn nahegelegt.

In diesen Ansprüchen wird das oben angegebene Problem dadurch gelöst, daß die Trenneinheit ein Ventil ist oder eine bei Druck zerstörbare Membran ist. Diese Lösung des oben genannten Problems wird nicht durch den Stand der Technik nahegelegt und kann als erfinderisch angesehen werden.

- 2.3 Die abhängigen Ansprüche 2-3, 5-21, 23-25 und 27-34 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in Bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen. Alle Merkmale der Vorrichtung und des Verfahrens sind bereits in anderen Vorrichtungen beschrieben: Auch D4 beschreibt daß eine Stelle der Wand der Kammer perforiert und mit einer Kanüle durchstoßen werden kann. Auch in D1-D4 liegen separate Behältnisse vor, die über eine Kanüle (= Zuleitung, die auch kanalförmig ist) mit der Kammer verbunden werden können. Die Kammern bei D1-D4 sind ebenfalls nach aussen keimdicht verschlossen etc.

Die neuen Merkmale der anderen Ansprüche scheinen daher nur Ausführungsbeispiele zu geben und erscheinen nicht geeignet, eine erfinderische Tätigkeit für das beanspruchte Verfahren oder die beanspruchte Vorrichtung herzustellen.

3 Industrielle Anwendbarkeit:

Der Gegenstand der Ansprüche 1-34 erscheint industriell anwendbar zu sein.

4 Klarheit:

- 4.1 In Anspruch 1 und 22 ist unklar, was genau mit "mechanische Manipulation von aussen" gemeint ist. Auch die verwendete "Trenneinheit" scheint nicht klar definiert. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands der Ansprüche

nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

4.2 In Anspruch 1 ist unklar, was genau mit "räumlicher Nähe zu einer Elektrode" gemeint ist (Art. 6 PCT).

5 Sonstiges:

5.1 Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D3 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

5.2 D5 sollte in der europäischen regionalen Phase berücksichtigt werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Behandlung von biologischem Material, zumindest bestehend aus einer nach außen zumindest verschließbaren Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75), welche zumindest eine Elektrode (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) zur Erzeugung eines elektrischen Feldes aufweist, die mit einem Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) in Kontakt steht, der zur Aufnahme des biologischen Materials vorgesehen ist, und welche zumindest eine Zuleitung (7, 36, 49, 50, 52, 56, 67, 76) aufweist, deren mindestens eine Öffnung (8, 37, 53) an der Elektrode (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) angeordnet ist, wobei mindestens ein durch eine Wandung (17) gebildetes Behältnis (9, 32) zur Aufnahme einer Lösung über die Zuleitung (7, 36, 49, 50, 52, 56, 67, 76) mit dem Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) verbindbar oder verbunden ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) und das Behältnis (9, 32) durch eine Trenneinheit (11) voneinander getrennt sind, welche derart ausgebildet ist, dass die Trennung durch mechanische Manipulation von außen aufhebbar ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zuleitung (7, 36, 49, 50, 52, 56, 67, 76) kanalförmig ausgebildet ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sich der innere Durchmesser der Zuleitung (7, 36, 49, 50, 52, 56, 67, 76) in Richtung der Elektrode (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) verringert.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Trenneinheit (11) ein Ventil ist oder dass die Trenneinheit (11) eine fragile Membran ist, die unter Druck zerstörbar ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) nach außen zumindest keimdicht verschlossen ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die das Behältnis (9, 32) bildende Wandung (17) zumindest teilweise aus einem elastischen und/oder deformierbaren Material besteht.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Behältnis (9, 32) an die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) zumindest anschließbar ist, beispielsweise einstückig mit dieser verbunden oder über eine Anschlussvorrichtung (30, 31), vorzugsweise einen Luer-Anschluss, an die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) anschließbar ist.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) und das Behältnis (9, 32) eine nach außen zumindest keimdicht verschlossene Einheit bilden.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) zumindest einen, vorzugsweise mit einer Kanüle (14, 33, 41), perforierbaren und selbstverschließenden Wandbereich (13) aufweist und/oder mit zumindest einem Zugang mit einer Anschlussvorrichtung (30, 31), vorzugsweise einem Luer-Anschluss, versehen ist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) schlangenförmig und/oder spiralförmig ausgebildet ist.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) durch mindestens eine Trenneinrichtung in mehrere Teilbereiche unterteilt ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Trenneinrichtung aus einem Ventil und/oder einer Filtereinheit (5) besteht.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass ein Behälter (12, 40) an eine Ausgangsöffnung (51) der Kammer (1, 25,

45, 55, 65, 75) zumindest anschließbar ist, beispielsweise einstückig mit dieser verbunden oder über eine Anschlussvorrichtung (30, 31), vorzugsweise einen Luer-Anschluss, an die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) anschließbar ist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) und dem Behälter (12, 40) eine Trennvorrichtung (61, 64) angeordnet ist.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Trennvorrichtung (61, 64) aus einem Ventil und/oder einem Filter besteht.
16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter (12, 40) zumindest einen, vorzugsweise mit einer Kanüle (14, 33, 41), perforierbaren und selbstverschließenden Wandbereich (20) aufweist und/oder mit zumindest einem Ausgang mit einer Anschlussvorrichtung (30, 31), vorzugsweise einem Luer-Anschluss, versehen ist.
17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter (12, 40) eine Spritze oder ein Infusionsbeutel ist.
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter (12, 40) und die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) eine nach außen keimdicht verschlossene Einheit bilden.
19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der perforierbare, selbstverschließende Wandbereich (13, 20) aus einem Kunststoffmaterial, beispielsweise einem Silicon, einem Elastomer oder Gummi, besteht.
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) zwei gegenüberliegende Elektroden (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) aufweist, die jeweils mit dem Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) in Kontakt stehen, oder dass eine weitere Elektrode (3, 4, 28, 29, 47,

48, 54) in den Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) einführbar ist.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektrode (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) oder die Elektroden (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) aus einem leitfähigen Kunststoffmaterial, vorzugsweise einem mit einem leitfähigen Material dotierten Kunststoff, besteht.
22. Verfahren zur Behandlung von biologischem Material, bei dem das biologische Material in den Innenraum (2, 26, 46, 58, 52, 66) einer nach außen zumindest verschließbaren Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) eingebracht wird, welche zumindest eine Elektrode (3, 4, 28, 39, 47, 48, 54) aufweist, die mit dem Innenraum (2, 26, 46, 58, 52, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) in Kontakt steht und zur Erzeugung eines elektrischen Feldes vorgesehen ist, welches nach dem Einbringen des biologischen Materials in dem Innenraum (2, 26, 46, 58, 52, 66) erzeugt wird durch Anlegen einer Spannung an die Elektrode (3, 28, 47, 54) und eine weitere mit dem Innenraum (2, 26, 46, 58, 52, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) in Kontakt stehende Elektrode (4, 29, 48), wobei das biologische Material nach dem Erzeugen des elektrischen Feldes mittels einer Lösung (10, 35) annähernd vollständig aus dem Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) ausgespült wird, wobei die Lösung (10, 35) aus einem die Lösung enthaltenden Behältnis (9, 32), welches durch eine Zuleitung (7, 36, 49, 50, 52, 56, 67, 76) mit der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) verbindbar oder verbunden ist, über die Zuleitung (7, 36, 49, 50, 52, 56, 67, 76) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) an zumindest einer Elektrode (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) entlang geleitet wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Trenneinheit (11), welche den Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) von dem Behältnis (9, 32) trennt, durch mechanische Manipulation von außen geöffnet wird.
23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung unter Druck an der Elektrode (3, 4, 28, 29, 47, 48, 54) entlang geleitet wird.

24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung an der Kathode entlang geleitet wird.
25. Verfahren nach Anspruch 22, 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass das biologische Material mittels einer Spritze oder Ähnlichem durch einen perforierbaren, selbstverschließenden Wandbereich (13, 20) in den Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) eingebracht wird.
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Trenneinheit (11) ein Ventil ist, welches durch die mechanische Manipulation von außen zumindest in eine Richtung geöffnet wird, oder dass die Trenneinheit (11) eine fragile Membran ist, die durch von außen ausgeübten Druck zerstört wird.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 26, gekennzeichnet durch das Aufnehmen des biologischen Materials und der Lösung in einem Behälter (12, 40), der an eine Ausgangsöffnung (51) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) zumindest anschließbar ist.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass ein die Lösung enthaltendes Behältnis (9, 32) zumindest teilweise durch eine elastische und/oder deformierbare Wandung (17) gebildet ist und auf diese Wandung (17) von außen ein Druck ausgeübt wird.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass das biologische Material durch eine zwischen der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) und dem Behälter (12, 40) angeordnete Trennvorrichtung (61, 64), insbesondere ein Ventil und/oder eine Filtereinheit (5), in den Behälter (12, 40) gespült wird.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass das behandelte biologische Material mittels einer Spritze oder Ähnlichem durch einen perforierbaren, selbstverschließenden Wandbereich (13, 20) des Behälter (12, 40)s aus diesem entnommen wird.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass das biologische Material lebende Zellen, vorzugsweise eukaryontische Zellen, Zellerivate, subzelluläre Partikel und/oder Vesikel sind, in welche durch das Erzeugen des elektrischen Feldes biologisch aktive Moleküle, vorzugsweise Nukleinsäuren, eingebracht werden, oder die durch das Erzeugen des elektrischen Feldes fusioniert werden.
32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die biologisch aktiven Moleküle in einer Pufferlösung gelöst sind und vor dem Einbringen des biologischen Materials in den Innenraum (2, 26, 46, 58, 66) der Kammer (1, 25, 45, 55, 65, 75) eingebracht werden.
33. Verfahren nach Anspruch 31 oder 32, dadurch gekennzeichnet, dass das Einbringen der biologisch aktiven Moleküle in lebende Zellen mit einer Stromdichte von bis zu 120 A/cm^2 , vorzugsweise 80 A/cm^2 , und/oder durch einen Spannungsimpuls mit einer Feldstärke von 2 bis 10 kV*cm^{-1} und einer Dauer von 10 bis $200 \mu\text{s}$ erreicht wird.
34. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass das Einbringen der biologisch aktiven Moleküle in die Zellen durch einen auf den Spannungsimpuls ohne Unterbrechung folgenden Stromfluss mit einer Stromdichte von 2 bis 14 A/cm^2 , vorzugsweise 5 A/cm^2 , und einer Dauer von 1 bis 100 ms, vorzugsweise 50 ms, erreicht wird.

Translation

Rec'd PCT/PTC 15 MAR 2005

PCT/DE2003/003042

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A02 131 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE2003/003042	International filing date (day/month/year) 12 September 2003 (12.09.2003)	Priority date (day/month/year) 16 September 2002 (16.09.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12M 1/42		
Applicant AMAXA GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>6</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 April 2004 (14.04.2004)	Date of completion of this report 09 December 2004 (09.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE2003/003042

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-8, 10-16, 19-25, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages 9, 7, 18, filed with the letter of 15 September 2004 (15.09.2004)
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 1-34, filed with the letter of 15 September 2004 (15.09.2004)
- ☒ the drawings:
pages 1/5-5/5, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 03/03042

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The amendments submitted with the letter of 15 September 2004 introduce substantive matter which, contrary to PCT Article 34(2)(b), goes beyond the disclosure in the international application as filed. The amendments are as follows:

Claim 1: "in the spatial vicinity of the electrode" was amended to "on the electrode"

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 03/03042

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-34	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	4, 26	YES
	Claims	1-3, 5-25, 27-34	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0122, no. 70 (C-515), 27 July 1988 (1988-07-27) & JP 63 049070 A (SHIMADZU CORP), 1 March 1988 (1988-03-01)
- D2: US-A-4 441 972 (POHL HERBERT A)
10 April 1984 (1984-04-10)
- D3: US-A-4 849 089 (MARSHAL III JOHN)
18 July 1989 (1989-07-18)
- D4: EP-A-0 128 566 (KERNFORSCHUNGSANLAGE JUELICH)
19 December 1984 (1984-12-19)
- D5: US 2002/164776 A1 (BEICHMANN BORIS V ET AL)
7 November 2002 (2002-11-07)

1 Novelty:

The present application describes a device and a process for treating biological material comprising a chamber (which is sealable) and a receptacle, said chamber and receptacle being interconnectable by a supply line and a separating unit, corresponding to claims 1 and 22.

D1 discloses a device for treating biological

material, wherein material may be injected into the chamber by means of a syringe (figure). While the tip (cannula) of the syringe may be considered a supply line (which also has an opening), the **separating unit** described in the present invention between the inner area of the chamber and the receptacle (inner area of the syringe) is absent (D1: figure). The chamber also appears not to be sealable. Claims 1-34 are therefore novel over D1.

The device described in D2 also lacks a separating unit (figure 2). Claims 1-34 are therefore novel over D2.

In D3 a "passageway" is incorporated to provide an entrance to the chamber (figures 3 and 4). Again, a separating unit is absent and said chamber (or the partition area, which contains the entrance) does not appear to be sealable. Claims 1-34 are therefore novel over D3.

D4 describes a chamber which, when filled (as provided for) by means of a syringe through a film forming a partition, also has a supply line (the cannula) with an opening (cannula lumen). However, if the film is pierced there is no longer a separating unit between receptacle and chamber. Claims 1-34 are therefore novel over D4.

Summary: The subject matter of claims 1-34 is novel within the meaning of PCT Article 33(2).

2 Inventive step:

2.1 The solution proposed in claim 1 of the present

application cannot be considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)). The reasons are:

D1 is considered to represent the closest prior art in relation to the subject matter of claim 1. As already outlined, while the tip (cannula) of the syringe described in D1 may be considered a supply line, the **separating unit** between the inner area of the chamber and the receptacle (inner area of the syringe) is absent. Consequently, the chamber also appears not to be sealable.

The subject matter of claim 1 thus differs from the known device described in D1 in that a separating unit is incorporated. This enables the chamber to be sealed off from the receptacle, separation being reversible by mechanical manipulation from outside.

The problem addressed by the present invention may therefore be considered that of developing a device that can be sealed off, but into which material may be introduced.

The effect of such a step is initially to retain the solution in the receptacle. The solution may then be passed selectively into the inner area of the chamber.

The problem is solved by providing a separating unit, which is not defined in further detail in the claim.

D4 describes a device, the chamber of which has a partition that may be pierced by a cannula, whereby material may be introduced into the chamber. The

section of partition pierced by the cannula serves as a separating unit between chamber and receptacle (= syringe). This structure likewise solves the above-indicated problem, except that the separating unit can no longer be "sealed off", while the receptacle (syringe) is connected to the chamber.

In light of the above explanations, a person skilled in the art could provide a pierceable partition/film in the device according to D1 (to create a sealed-off chamber before the syringe is fastened to the chamber) and thus combine all the features indicated in claim 1. After connecting the receptacle (= syringe) a (functional) separating unit would no longer be present, but a functional separating unit would also not be present if a membrane destructible by pressure were used as the separating unit, as indicated in an embodiment and in dependent claim 4.

It is also emphasized that the chamber and the receptacle are only connectable or connected in the claim, the feature "connected" being optional and therefore not limiting. This feature cannot, therefore, be used to establish the inventive step of the claim.

It appears that the claim (and the expected effects) are unclear *per se* and that the technical solution of the problem is not clearly defined in the claim (the expression "mechanical manipulation from outside" is also unclear and could also comprehend the use of a syringe; see below). For these reasons, as well as those already stated, a surprising effect cannot be expected and inventive step cannot be acknowledged.

The same arguments apply *mutatis mutandis* to independent claim 22 and therefore claim 22 cannot be acknowledged to involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

- 2.2 The combination of features in dependent claims 4 and 26 is neither known from nor suggested by the available prior art.

In these claims the problem stated above is solved by providing a valve or a membrane destructible by pressure as the separating unit. This solution of the above-stated problem is not suggested by the prior art and may be considered to involve an inventive step.

- 2.3 Dependent claims 2-3, 5-21, 23-25 and 27-34 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer back, meet the PCT requirements for inventive step. All the features of the device and the process have been described in other devices. D4 also specifies that a place on the chamber partition may be pierced by a cannula. D1-D4 also describe separate receptacles that can be connected to the chamber by a cannula (= supply line, which is also channel-shaped). The chambers described in D1-D4 are likewise sealed in an externally germ-tight manner, etc.

Therefore, the new features described in the other claims appear only to yield particular embodiments and appear inadequate to establishing the inventive step of the claimed process or the claimed device.

3 Industrial applicability:

The subject matter of claims 1-34 appears to be industrially applicable.

4 Clarity:

4.1 The precise meaning of the phrase "mechanical manipulation from outside" in claims 1 and 22 is unclear. The term "separating unit" also appears not to have been clearly defined. Consequently, the definition of the subject matter of the claims is unclear (PCT Article 6).

4.2 The precise meaning of the phrase "spatial vicinity of an electrode" in claim 1 is unclear (PCT Article 6).

5 Other observations:

5.1 Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite D1-D3 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

5.2 D5 should be taken into consideration in the European regional phase.